

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 13 MAI 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260399

REMISE DES PIÈCES DATE 21 NOV 2003 LIEU 75 INPI PARIS 34 SP N° D'ENREGISTREMENT 0313666 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 21 NOV. 2003		Titre NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE L'OREAL - D.I.P.I. Cathrine LHOSTE 25-29 Quai Aulagnier 92600 ASNIERES	
Vos références pour ce dossier (facultatif) OA03434/MA			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	Date
Demande de brevet initiale		N°	Date
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Utilisation de l'hydrocilamide pour la préparation d'une composition pharmaceutique pour le traitement de la rosacée.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, S.N.C.	
Prénoms			
Forme juridique		SNC	
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	SOPHIA ANTIPOLIS 635, route des Lucioles	
	Code postal et ville	06560	VALBONNE
Pays		France	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE 01 NOV 2003 LIEU 75 INPI PARIS 34 SP N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0313666		Réservé à l'INPI	
Vos références pour ce dossier : (facultatif)		OA03434/MA	
6 MANDATAIRE			
Nom		LHOSTE	
Prénom		Catherine	
Cabinet ou Société		L'ORÉAL	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	25-29 Quai Aulagnier	
	Code postal et ville	92600	ASNIERES Cedex
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) LHOSTE Catherine 21 Novembre 2003		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI M. ROCHET	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La présente invention concerne le domaine du traitement de la rosacée. L'invention vise à fournir de nouvelles compositions pharmaceutiques, plus particulièrement dermatologiques utiles pour le traitement de la rosacée et comprenant à titre d'agent actif l'idrocilamide.

5

La rosacée est une dermatose inflammatoire commune chronique et progressive liée à une instabilité vasculaire. Elle affecte principalement la partie centrale du visage et se caractérise par le rougissement du visage ou les bouffées de chaleur, l'érythème facial, les papules, les pustules, et la télangiectasie. Dans les cas graves, particulièrement chez l'homme, le tissu mou du nez peut enfler et produire un gonflement bulbeux appelé rhinophyma.

10

La rosacée survient généralement entre l'âge de 25 et 70 ans, et elle est beaucoup plus commune chez les gens au teint clair. Elle touche plus particulièrement les femmes, bien que cette affection soit généralement plus sévère chez l'homme. La rosacée est chronique et persiste des années avec des périodes d'exacerbation et de rémission.

15

La rosacée a originellement été appelée "acné rosacée" parce que ses papules (légères surélévations de la peau) et ses pustules inflammatoires (croûtes de pus) ressemblent beaucoup à celles de l'acné vulgaire. Contrairement à l'acné vulgaire, dont l'étiologie est fondée à la fois sur une kératinisation anormale, une augmentation de la production de sébum et une inflammation bactérienne, l'inflammation de la rosacée est de nature vasculaire et mal comprise. Il résulte de cette anomalie vasculaire faciale un œdème permanent du derme qui pourrait accompagner une colonisation accrue par *Demodex folliculorum*, acarien qu'on trouve habituellement dans les follicules du visage. Ce parasite pourrait déclencher des phénomènes inflammatoires se traduisant par des papules et des pustules.

20

25

30

La pathogenèse de la rosacée est mal connue. De nombreux facteurs peuvent être impliqués sans forcément induire cette affection. Ce sont par exemple des facteurs psychologiques, des troubles gastro-intestinaux, des facteurs environnementaux (exposition au soleil, température, humidité) et émotionnels (stress), alimentaires (alcool, épices), hormonaux, vasculaires, voire une infection par *Helicobacter pilori*.

La rosacée évolue en 4 stades, mais le passage par tous les stades n'est pas obligatoire:

- stade 1 des bouffées vasomotrices (vers 20 ans). Les patients ont des poussées soudaines de rougeur paroxystique du visage et du cou, avec sensation de chaleur, mais sans signes systémiques. Après les crises, la peau du visage redevient normale. Ces «flushes» sont déclenchés par les changements de température (entraînant parfois une thermophobie), l'absorption de boissons chaudes ou d'alcool.

- stade 2 érythémato-télangiectasique (vers 30 ans). Les zones malaires sont diffusément rouges. On y observe des capillaires dilatés constituant la classique couperose. A la différence du stade 1, la rougeur est permanente. Outre les joues, le menton et la partie médiane du front peuvent être touchés.

- stade 3 des papulo-pustules (vers 40 ans). Sur un fond d'érythème se développent des papules et des pustules de quelques millimètres de diamètre, sans comédons associés. Cette dermatose peut être très étendue, parfois à la partie glabre du cuir chevelu chez l'homme, mais respecte le pourtour de la bouche et des yeux. Les patients se plaignent d'une peau sensible, avec intolérance subjective à la plupart des topiques et des cosmétiques gras.

- stade 4 du rhinophyma (vers 50 ans ou plus tard). Cette phase tardive touche principalement les hommes, contrairement aux autres stades. Le nez est augmenté de volume, diffusément rouge et les orifices folliculaires sont dilatés. La peau s'épaissit progressivement.

Les formes mineures de la rosacée peuvent être traitées par des actifs tels que les anti-séborrhéiques et les anti-infectieux, par exemple le peroxyde de benzoyle, l'acide rétinoïque, le métronidazole (antiparasitaire). Quant aux formes les plus diffuses de l'affection, elles répondent bien à une antibiothérapie générale par les cyclines. Cependant, ces traitements présentent des effets secondaires désagréables pour le patient tels des phénomènes d'irritation ou d'intolérance.

De plus, en raison de l'aspect multi-factoriel de la rosacée, il existe de très nombreuses thérapies contre cette affection, mais on est toujours à la recherche d'un traitement efficace et sans risque pour le patient.

La Demanderesse a maintenant mis en évidence les propriétés intéressantes d'un composé appartenant à la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens (les AINS), l'idroclamide, pour le traitement de la rosacée.

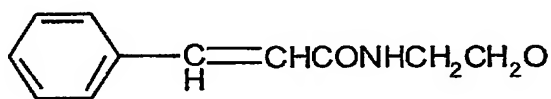
Les AINS sont classés en fonction de leur structure chimique :

- dérivés d'acide salicylique (par exemple, aspirine, sulfasalazine, salicylate de sodium, salsalate, diflunisal, olsalazine)
- dérivés para-aminophénol (par exemple acetaminophen)
- indole et acides acétiques d'indole (par exemple indométhacin, sulindac, etodolac)
- acides acétiques aryl (par exemple, tolmetin, diclofenac, ketorolac)
- acides arylpropioniques (par exemple ibuprofen, naproxen, ketoprofen, idroclamide, fenoprofen, oxaprozin)
- acides anthraniniques (fenamates) (par exemple acide mefanamique, acide meclofenamique)

- acides énoliques (par exemple oxicames (piroxicam, tenoxicam), pyrazolidiones (phénylbutazone, oxyphenthrazone))

- alkanones (par exemple nabumetone)

5 Les AINS sont des composés anti-inflammatoires connus dans l'art antérieur pour leurs propriétés analgésique et anti-pyrétique. L'idrocilamide, ou N-(2-hydroxyethyl)cinnamide, est notamment commercialisé par la société Merck, dans la composition pharmaceutique Srilane pour ses propriétés de myorelaxant. L'idrocilamide répond à la formule suivante :



10

Par ailleurs, la demande de brevet EP 0270316 décrit l'utilisation de AINS dans des compositions topiques, en association avec l'imidazole substitué en 1, pour le traitement de l'acné. La demande de brevet internationale WO 02/074290 divulgue l'utilisation de certains AINS dans des préparations pharmaceutiques destinées à traiter la rosacée.

15

Cependant, il n'avait jamais été proposé d'utiliser l'idrocilamide pour le traitement de la rosacée. Dans le cadre de la présente invention, il a maintenant été trouvé que l'idrocilamide présente des propriétés particulièrement intéressantes dans le traitement de la rosacée, comme notamment une efficacité accrue en particulier chez les sujets à peau claire ou sensible, un amoindrissement considérable des effets secondaires, une efficacité probable à tous les stades de la rosacée et une limitation des phénomènes de recrudescence.

20

Comme indiqué précédemment, l'invention vise à offrir une nouvelle méthode de traitement pharmaceutique, préférentiellement dermatologique, de la rosacée consistant à administrer par voie topique à un individu atteint de cette affection une quantité efficace d'idrocilamide.

25

En conséquence l'invention se rapporte plus particulièrement à l'utilisation de l'idrocilamide pour la préparation d'une composition pharmaceutique, plus particulièrement dermatologique, pour administration topique sur la peau, destinée au traitement de la rosacée.

5

Par traitement de la rosacée, on entend selon la présente invention, le traitement et/ou la prévention de la rosacée, à l'un ou plusieurs des stades décrits précédemment.

10 Suivant un premier mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du premier stade de la rosacée.

Suivant un deuxième mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du deuxième stade de la rosacée.

15 Suivant un troisième mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du troisième stade de la rosacée.

Suivant un quatrième mode de mise en œuvre de l'invention, la composition est destinée au traitement du quatrième stade de la rosacée.

20

Suivant un premier mode préférentiel de mise en œuvre, la composition contient 0,0001 à 20 %, d'idrocilamide, et plus préférentiellement 0,001 à 10 %, d'idrocilamide (exprimé en pourcentage en poids).

25

Suivant un deuxième mode préférentiel de mise en œuvre, la composition contient 0,1 à 5 %, d'idrocilamide (exprimé en pourcentage en poids).

30 Suivant un troisième mode préférentiel de mise en œuvre, la composition sous forme de crème contient de l'ordre de 5% d'idrocilamide (exprimé en pourcentage en poids).

Bien entendu la présente invention concerne, outre l'utilisation de l'idroclamide, l'utilisation de dérivés de celui-ci. On entend par dérivés des composés qui se distinguent de l'idroclamide par substitution, addition ou suppression d'un ou plusieurs groupements chimiques.

Avantageusement, les compositions de l'invention comprennent outre l'idroclamide au moins un autre agent thérapeutique susceptible d'augmenter l'efficacité du traitement. A titre d'exemples non limitatifs de tels agents, on peut citer des antibiotiques, des antibactériens, des antiviraux, des antiparasitaires, des antifongiques, des anesthésiques, des analgésiques, des antiallergiques, des rétinoïdes, des anti-radicaux libres, des antiprurigineux, des kératolytiques, des antiséborrhiques, des anti-histaminiques, des sulfures, des produits immunosuppresseurs ou antiprolifératifs.

Suivant un mode préférentiel de mise en œuvre, la composition de la présente invention contient également du métronidazole.

Par métronidazole, on entend notamment le 1-(2-hydroxyethyl)-2-méthyl-5-nitroimidazole mais aussi ses analogues et dérivés, notamment solubles dans les excipients de formulation adaptés pour la forme galénique utilisée.

Les compositions de l'invention peuvent comprendre en outre tout additif usuellement utilisé dans le domaine pharmaceutique, ou dermatologique, compatible avec l'idroclamide. On peut citer notamment des séquestrants, des antioxydants, des filtres solaires, des conservateurs, par exemple la DL-alpha-tocophérol, des charges, des électrolytes, des humectants, des colorants, de bases ou d'acides usuels, minéraux ou organiques, des parfums, des huiles essentielles, des actifs cosmétiques, des hydratants, des vitamines, des acides gras essentiels, des sphingolipides, des composés autobronzants tels que la DHA, des

agents apaisants et protecteurs de la peau tels que l'allantoïne, des agents propénétrants, des gélifiants. Bien entendu l'homme du métier veillera à choisir ce ou ces éventuels composés complémentaires, et/ou leur quantité, de manière telle, que les propriétés avantageuses de la composition selon l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées.

Ces additifs peuvent être présents dans la composition à raison de 0 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

On peut citer comme exemples d'agents séquestrants, l'acide éthylènediamine tétracétique (EDTA), ainsi que ses dérivés ou ses sels, la dihydroxyethylglycine, l'acide citrique, l'acide tartrique, ou leurs mélanges.

On peut citer comme exemples de conservateurs le chlorure de benzalkonium, le phénoxyéthanol, l'alcool benzylique, la diazolidinylurée, les parabens, ou leurs mélanges.

On peut citer comme exemples d'agents humectants, la glycérine et le sorbitol.

Les compositions de l'invention peuvent contenir un ou plusieurs agents propénétrants dans des concentrations préférentielles allant de 0 à 20 % et plus préférentiellement allant de 0,6 à 3% en poids par rapport au poids total de la composition. Ils doivent être généralement non solubilisants des actifs au pourcentage utilisé, ne pas provoquer de réactions exothermiques néfastes pour le peroxyde de benzoyle, aider à la bonne dispersion des actifs. Parmi les agents propénétrants, on utilise préférentiellement, sans que cette liste soit limitative, des composés tels que le propylène glycol, le dipropylène glycol, le propylène glycol dipélarionate, le lauroglycol, l'éthoxydiglycol.

Avantageusement, les compositions selon l'invention peuvent contenir également un ou plusieurs agents tensioactifs liquides mouillants dans des concentrations préférentielles allant de 0 à 10 % et plus préférentiellement allant de 0,1 à 2 %. Le pouvoir mouillant est la

tendance d'un liquide à s'étaler sur une surface. De préférence, il s'agit de tensioactifs ayant une HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance) de 7 à 9, ou bien des tensioactifs non ioniques de type copolymères polyoxyéthylénés et/ou polyoxypropylénés. Ils doivent être liquides de manière à s'incorporer aisément dans la composition sans qu'il soit nécessaire de la chauffer.

Parmi les agents mouillants, on utilise préférentiellement, sans que cette liste soit limitative, des composés de la famille des Poloxamers et plus particulièrement le Poloxamer 124 et/ou le Poloxamer 182.

Les compositions de la présente invention peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme de solutions aqueuses, hydroalcooliques ou huileuses, de dispersions du type lotion ou sérum, de gels aqueux, anhydres ou lipophiles, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle, semi-liquide ou solide du type crème, gel ou pommade ou encore de micro émulsions, de micro capsules, de micro particules ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique.

De préférence les crèmes peuvent être formulées à partir d'un mélange d'huile minérale, ou d'un mélange de cire d'abeille et d'eau qui s'émulsifie instantanément, dans lequel on additionne l'idrocilamide dissout dans une petite quantité d'huile telle que l'huile d'amande.

Les pommades peuvent être formulées en mélangeant une solution d'idrocilamide dans une huile telle que l'huile d'amande dans de la paraffine chauffée, puis en laissant refroidir le mélange.

A titre d'exemples de compositions selon l'invention, on peut citer celles comprenant une phase active contenant (exprimé en pourcentage en poids) :

- 5 - 0 à 90 %, préférentiellement 5 à 25 %, notamment 10 à 20 %, d'eau ;
- 0 à 10 %, préférentiellement 0 à 2 %, notamment 0 à 0,5 %, de tensioactif liquide mouillant ;
- 0 à 20 %, préférentiellement 0 à 10 %, notamment 2 à 5 %, de propénétrant ;
- 10 - 0,0001 à 20 %, préférentiellement 0,025 à 10 %, de peroxyde de benzoyle ;
- 0,0001 à 20 %, préférentiellement 0,001 à 10 %, d'idrocilamide;
- et une phase aqueuse comprenant un gélifiant pH-
- 15 indépendant, et de l'eau.

La phase aqueuse d'une composition selon l'invention se présentant sous la forme d'une émulsion peut comprendre de l'eau, une eau florale telle que l'eau de bleuet, ou une eau thermale ou minérale naturelle, par exemple choisie parmi l'eau de Vittel, les eaux du bassin de Vichy, l'eau d'Uriage, l'eau de la Roche Posay, l'eau de la Bourboule, 20 l'eau d'Enghien-les-Bains, l'eau de Saint Gervais-les-Bains, l'eau de Nériss-les-Bains, l'eau d'Allevard-les-Bains, l'eau de Digne, l'eau de Maizières, l'eau de Neyrac-les-Bains, l'eau de Lons-le-Saunier, les Eaux Bonnes, 25 l'eau de Rochefort, l'eau de Saint Christau, l'eau des Fumades et l'eau de Tercis-les-bains, l'eau d'Avène ou l'eau d'Aix les Bains.

Ladite phase aqueuse peut être présente à une teneur comprise entre 10 et 90 % en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence comprise entre 20 et 80 % en poids.

30

Par gélifiant pH indépendant, on entend un gélifiant capable de conférer une viscosité suffisante à la composition pour

maintenir en suspension le rétinoïde et le peroxyde de benzoyle, même sous l'influence d'une variation de pH due au relargage d'acide benzoïque par le peroxyde de benzoyle.

A titre d'exemples non limitatifs, on peut citer les gélifiants de la famille des polyacrylamides tels que le mélange Sodium acryloyldiméthyltaurate copolymère / isohexadécane / polysorbate 80 vendu sous le nom Simulgel 600 par la société Seppic, le mélange polyacrylamide / isoparaffine C13-14 / laureth-7 comme, par exemple, celui vendu sous le nom de Sepigel 305 par la société Seppic, la famille des polymères acryliques couplés à des chaînes hydrophobes tel que le PEG-150/decyl/SMDI copolymère vendu sous le nom de Aculyn 44 (polycondensat comprenant au moins comme éléments, un polyéthylèneglycol à 150 ou 180 moles d'oxyde d'éthylène, de l'alcool décylique et du méthylène bis(4-cyclohexylisocyanate) (SMDI), à 35% en poids dans un mélange de propylèneglycol (39%) et d'eau (26%)), la famille des amidons modifiés tels que l'amidon de pomme de terre modifié vendu sous le nom de Structure Solanace ou bien leurs mélanges.

Les gélifiants préférés sont issus de la famille des polyacrylamides tel que le Simulgel 600 ou le Sepigel 305 ou leurs mélanges.

Le gélifiant tel que décrit ci-dessus peut être utilisé aux concentrations préférentielles allant de 0,1 à 15 % et, plus préférentiellement, allant de 0,5 à 5 %.

Les gels peuvent être préparés de préférence en dispersant ou en dissolvant l'idrocytilamide dans un rapport approprié, dans un gel de type carbomère, poloxamère ou cellulosique.

REVENDICATIONS

5 1) Utilisation de l'idrocilamide pour la préparation d'une composition pharmaceutique, plus particulièrement dermatologique pour application topique, destinée au traitement de la rosacée.

10 2) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement d'au moins un stade de la rosacée.

 3) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du premier stade de la rosacée.

15 4) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du deuxième stade de la rosacée.

20 5) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du troisième stade de la rosacée.

25 6) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du quatrième stade de la rosacée.

30 7) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la composition contient de l'ordre de 0,0001 à 20% en poids, de préférence de 0,001 à 10% en poids et plus préférentiellement de 0,1 à 5% d'idrocilamide en poids.

8) Utilisation l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que ladite composition contient en outre un autre agent actif notamment choisi dans le groupe des antibiotiques, des antibactériens, des antiviraux, des antiparasitaires, des antifongiques, des anesthésiques, des analgésiques, des antiallergiques, des rétinoïdes, des anti-radicaux libres, des antiprurigineux, des kératolytiques, des antiséborrhiques, des anti-histaminiques, des sulfures, des produits immunosuppresseurs ou antiprolifératifs.

9) Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que ladite composition contient en outre du métronidazole.

10) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que la composition contient un additif choisi dans le groupe des séquestrants, des antioxydants, des filtres solaires, des conservateurs, des charges, des électrolytes, des humectants, des colorants, de bases ou d'acides usuels, minéraux ou organiques, des parfums, des huiles essentielles, des actifs cosmétiques, des hydratants, des vitamines, des acides gras essentiels, des sphingolipides, des composés autobronzants, des agents apaisants et protecteurs de la peau, des agents propénétrants, des gélifiants ou un mélange de ceux-ci.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.